

Cas clinique

## **Pneumopathie induite par l'hydroxyurée**

A. Girard<sup>1</sup>, C. Ricordel<sup>1</sup>, E. Poullot<sup>2</sup>, V. Claeysse<sup>3</sup>, O. Decaux<sup>4</sup>, B. Desrues<sup>1</sup>, P. Delaval<sup>1,5</sup>,  
S. Jouneau<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Service de pneumologie, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, France.

<sup>2</sup> Service d'hématologie, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, France.

<sup>3</sup> Service des urgences, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, France

<sup>4</sup> Service de médecine interne, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, France.

<sup>5</sup> IRSET UMR 1085, Université de Rennes 1, France.

### **Auteur correspondant :**

Anne Girard

Service de pneumologie, CHU de Rennes,

2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex 9.

Tel : 02.99.28.24.78 - Fax : 02.99.28.24.80

[anne.girard86@gmail.com](mailto:anne.girard86@gmail.com)

## Résumé

(168 mots)

**Introduction :** L'hydroxyurée est un antimétabolite largement utilisé dans le traitement des maladies myéloprolifératives. Les effets secondaires habituels sont principalement hématologiques, gastro-intestinaux, neurologiques et fièvres induites. Plus rarement, des pneumopathies induites à l'hydroxyurée sont décrites.

**Observation :** Nous rapportons un cas chez une patiente traitée pour une polyglobulie primitive. Elle a été hospitalisée 20 jours après l'instauration d'un traitement par hydroxyurée pour une fièvre élevée, une toux et des expectorations muqueuses associées à des nausées. Le scanner thoracique retrouvait des opacités diffuses en verre dépoli. Les recherches microbiologiques étaient négatives. Le tableau a régressé quelques jours après l'arrêt du traitement. Sa réintroduction a entraîné une récurrence des symptômes.

**Conclusion :** Ce cas clinique vient compléter les 15 cas de pneumopathie induite à l'hydroxyurée décrits dans la littérature. Il semble qu'il y ait 2 formes de cette maladie : une forme aiguë et fébrile, apparaissant dans le mois après l'introduction de l'hydroxyurée ; et une forme chronique et apyrétique. Même s'il s'agit d'une complication rare, il faut savoir l'évoquer.

**Mots clés :** pneumopathie interstitielle, hydroxyurée, fièvre, pneumopathie médicamenteuse

## **Pneumopathie induite à l'hydroxyurée**

### **Hydroxyurea-induced pneumonia**

#### **Abstract**

**(145 words)**

**Introduction:** Hydroxyurea is an antimetabolite widely used in the treatment of myeloproliferative diseases. Usual side effects are mainly hematological, gastrointestinal, neurological disorders and induced-fevers. More rarely, hydroxyurea-induced pneumonitis are reported.

**Case report:** We report a case of a patient treated for polycythemia vera. She was admitted 20 days after introduction of hydroxyurea for a high fever, productive cough and clear sputum associated with nausea. Chest CT-scan found diffuse bilateral ground-glass opacities. The microbiological investigations were negative. Symptoms disappeared few days after discontinuation of treatment. Its reintroduction led to recurrence of symptoms.

**Conclusion:** This additional case completes the 15 cases of hydroxyurea-induced pneumonitis described in the literature. Two forms of this disease seem to exist: an acute form with fever occurring in the month following introduction of hydroxyurea; and a chronic form without fever. Even if it is uncommon, pulmonologists should be aware of this complication.

**Keywords:** interstitial lung disease, hydroxyurea, fever, drug-induced pneumonitis

## **Introduction**

L'hydroxyurée est un antimétabolite prescrit de façon courante dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, polyglobulies primitives, thrombocytémies essentielles et splénomégalies myéloïdes. L'hydroxyurée inhibe la réplication de l'ADN lors de la phase S de la mitose par blocage de la ribonucléotide diphosphate réductase. Cependant, son mécanisme d'action exact n'est pas clairement établi. Les effets secondaires sont principalement hématologiques (leucopénie, thrombopénie), gastro-intestinaux, neurologiques et fièvres induites. De rares cas de pneumopathies interstitielles ont été décrits et nous rapportons ici un cas supplémentaire.

## **Observation**

Une patiente de 79 ans, non tabagique, a été adressée aux urgences pour une aphasie de Broca et un déficit du membre supérieur droit. Elle avait pour antécédent une hypertension artérielle traitée par nebivolol, une arythmie complète par fibrillation atriale sous fluindione, un syndrome anxiodépressif traité par alprazolam et tianeptine et une dyslipidémie traitée par atorvastatine. L'IRM encéphalique confirmait un accident vasculaire ischémique touchant le territoire carotidien gauche. Le taux d'hémoglobine initial était à 18 g/dl, l'hématocrite à 55,6% et la mutation Jak2 était positive. Le diagnostic de polyglobulie primitive compliquée d'accident vasculaire cérébral ischémique était retenu. Un traitement par hydroxyurée, 500 mg, deux fois par jour, était institué après plusieurs saignées puis la patiente était rentrée au domicile. Elle était hospitalisée à nouveau 20 jours après l'instauration de l'hydroxyurée pour syndrome fébrile à 40°C avec frissons, nausées et confusion. Son examen clinique retrouvait une saturation à 93% sous oxygène 2 l/min,

une toux avec expectorations muqueuses. L'auscultation pulmonaire était normale et le reste de l'examen clinique était sans particularité. L'hémogramme montrait une hémoglobine à 12,8 g/dl, un VGM à 97 fl, une thrombopénie à 130 G/l, sans hyperleucocytose ni hyperéosinophilie. La CRP était à 68 mg/l. La gazométrie artérielle sous oxygène 2 l/min retrouvait un pH à 7,48, une PaO<sub>2</sub> à 115 mmHg et une PaCO<sub>2</sub> à 30 mmHg. On notait un aspect de pneumopathie interstitielle bilatérale à la radiographie de thorax. Au scanner thoracique, il existait d'importantes opacités diffuses en verre dépoli, prédominant aux bases, un épanchement pleural droit minime (*fig. 1*). La cytologie du lavage bronchoalvéolaire (LBA) retrouvait 100 000 cellules/ml, avec 27% de lymphocytes (ratio T CD4/CD8 = 3,8), 34% de neutrophiles et 39% de macrophages. Les examens microbiologiques du LBA étaient négatifs (bactériologie, recherche de mycobactérie, parasito-mycologie). Les hémocultures restèrent stériles et l'antigénurie Légionelle était négative. Un traitement par antibiothérapie probabiliste (amoxicilline-acide clavulanique et ofloxacine) était instauré avec arrêt de l'hydroxyurée. L'évolution était rapidement favorable et l'apyrexie était obtenue en 24 heures. La réintroduction de l'hydroxyurée à J7 s'est soldée par une recrudescence de la fièvre à 40°C, 12 heures après la prise associée une désaturation à 89% en air ambiant, des nausées et vomissements résolutifs en 24 heures à l'arrêt de l'hydroxyurée. Le traitement de cette polyglobulie a donc été modifié et remplacé par le pipobroman.

## Discussion

Le diagnostic retenu est celui d'une pneumopathie interstitielle secondaire à l'hydroxyurée. Cet agent antinéoplasique est principalement responsable d'une myélosuppression et est en général bien toléré. De rares cas de fièvre induite sont décrits avec des pics fébriles atteignant les 40°C dans les 10 heures suivant la prise du médicament et pouvant aller

jusqu'à 16 jours après le début de son instauration sans atteinte pulmonaire. Il existe à ce jour 16 cas de pneumopathie induite à l'hydroxyurée (*tableau I A et B*). Le ratio H/F est de 3 (12/4). La moyenne d'âge est de  $68,1 \pm 9,9$  ans. Le tableau initial de la patiente associait des symptômes digestifs et respiratoires. Les différents cas rapportés dans la littérature décrivent principalement des tableaux respiratoires. Seuls Grace et al. [1] rapportent des symptômes digestifs. Les posologies utilisées s'échelonnent de 500 mg/j à 1500 mg/j.

Le temps de latence entre l'instauration du traitement et le début des symptômes est très variable, de 2 jours jusqu'à plus de 12 ans [2]. Il est intéressant de noter que chez 3 patients [2,3,4] le délai est bien plus long que chez les autres avec respectivement 6 mois, 2 ans et 12 ans contre une moyenne de  $4,4 \pm 2,3$  semaines dans les autres cas décrits. De plus, ces patients sont les seuls patients apyrétiques de cette série de pneumopathies induites par l'hydroxyurée. Il semble donc qu'il y ait 2 formes : aigue et fébrile, la plus fréquente (13/16) ; et chronique et apyrétique (3/16, *tableau I A et B*).

Concernant les lésions radiologiques, il faut noter 7 cas présentant des épanchements pleuraux, uni ou bilatéraux, toujours minimes (*tableau I B*). Il s'agissait dans notre cas clinique d'une présentation scannographique dominée par le verre dépoli, ce qui était uniquement retrouvé dans 2 des 16 descriptions correspondant à des formes chroniques et apyrétiques. Il faut préciser que seuls 5 cas sur les 16 répertoriés ont bénéficié d'une tomodensitométrie. Cet aspect en verre dépoli pourrait donc être sous-estimé du fait de l'absence de réalisation de façon systématique de TDM avec coupes millimétriques.

Quatre patients sur 16 ont bénéficié d'une corticothérapie, sans franche modification du délai d'amélioration. La disparition des symptômes était en général très rapide : en 2 à 5 jours ; sauf pour les formes chroniques de Loo et coll. [2], Ng et coll [3], Wong et coll.

[4] respectivement de 6 mois, 6 mois et 6 semaines. Lors de la réintroduction du traitement, notre patiente a présenté une recrudescence des symptômes initiaux quelques

heures après la prise. C'est également ce qui a été constaté chez les 8 patients ayant repris de l'hydroxyurée.

Notre patiente ne présentait pas d'alvéolite, mais il était retrouvé une proportion importante de lymphocytes (27%), à prédominance de CD3+CD4+. Trois autres patients ont bénéficié d'un LBA qui retrouvait une alvéolite lymphocytaire [4,5,6]. Seuls 4 patients ont eu des prélèvements à visée anatomopathologique, 3 biopsies pulmonaires et 1 biopsie transbronchique. Il a été mis en évidence des lésions de pneumopathie interstitielle desquamative [4], un cas de pneumopathie interstitielle non spécifique [2], une forme avec présence de granulomes [2,5] et enfin un cas avec lésions de fibrose [6].

Les mécanismes physiopathologiques expliquant les différences observées entre les formes aiguës et chroniques sont potentiellement les mêmes que ceux des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS). En effet, les formes aiguës de PHS sont caractérisées par un tableau associant fièvre, frissons et dyspnée. Le scanner thoracique retrouve généralement du verre dépoli diffus et le LBA montre également une hyperlymphocytose comme chez notre patiente. Les formes chroniques de PHS correspondent à l'évolution de la forme aiguë vers la fibrose du fait d'une inhalation prolongée ou répétée de particules antigéniques.

Ce cas de pneumopathie induite à l'hydroxyurée vient compléter les 15 cas décrits dans la littérature. Il rejoint les observations précédentes par sa cinétique : une symptomatologie apparaissant dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement et une réapparition de ceux-ci lors de sa réintroduction. Il semble qu'il y ait 2 formes de pneumopathies induites par l'hydroxyurée : une forme aiguë et fébrile (80% cas) et une forme chronique apyrétique. En pratique, le test de réintroduction ne doit pas être réalisé si l'imputabilité du médicament est certaine, mais il reste un outil diagnostique fort. Le traitement est l'éviction de l'hydroxyurée. Il n'y a aucune recommandation concernant le traitement par une corticothérapie. La pharmacovigilance doit systématiquement être prévenue.

Intérêts en lien avec le thème du manuscrit : aucun



## Références

- [1] Grace RF, Shenfield GM, Grant J, Ravich R. Recurrent pyrexia, cough and dyspnoea with hydroxyurea. *Aust N Z J Med.* 1998;28(3):347.
- [2] Loo PS, Khan M, Currie GP, Husain E, Kerr KM. Hydroxycarbamide-induced pneumonitis. *Histopathology.* 2009;55(2):234–236.
- [3] Ng JM, Vahidassr. Yet another cause for drug-induced pulmonary fibrosis. *J Postgrad Med.* 2005;51(1):76–77.
- [4] Wong CC, Brown D, Howling SJ, Parker NE. Hydroxyurea-induced pneumonitis in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis after prolonged drug exposure. *Eur. J. Haematol.* 2003;71(5):388–390.
- [5] Sandhu HS, Barnes PJ, Hernandez P. Hydroxyurea-induced hypersensitivity pneumonitis: A case report and literature review. *Can. Respir. J.* 2000;7(6):491–495.
- [6] Kavuru MS, Gadsden T, Lichtin A, Gephardt G. Hydroxyurea-induced acute interstitial lung disease. *South. Med. J.* 1994;87(7):767–769.
- [7] Blanc PL, Joasson JM, Hammoud H, Matussièrè Y. **Pneumopathie interstitielle aiguë fébrile à l'hydroxyurée.** *Presse Med.* 2000;29(5):242–245.
- [8] Picard C, Couderc L.J, Stern M, Rivaud E, Piette A.M, Drupt F, Glaisner S. Hydroxyurea-associated pneumonitis, *Hematology and Cell Therapy.* 2000;42(2-3) :158-159.
- [9] Jacobs P, Wood L, Foster J. Hydroxyurea hypersensitivity reaction. *S. Afr. Med. J.* 1989;75(10):506.
- [10] Jackson GH, Wallis J, Ledingham J, Lennard A, Proctor SJ. Hydroxyurea-induced acute alveolitis in a patient with chronic myeloid leukaemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990;27(2):168–169.

- [11] Hennemann B, Bross KJ, Reichle A, Andreesen R. Acute alveolitis induced by hydroxyurea in a patient with myeloproliferative syndrome. *Ann. Hematol.* 1993;67(3):133–134.
- [12] Gallant C, Vial T, Allochon Y, Monier JM, Blanc M, Evreux JC. [Drug-induced fever caused by hydroxyurea. Apropos of 3 new cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998;149(2):59–61.`
- [13] Quintás-Cardama A, Pérez-Encinas M, Gonzalez S, Bendaña A, Bello JL. Hydroxyurea-induced acute interstitial pneumonitis in a patient with essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.* 1999;78(4):187–188.
- [14] Schwonzen M, Spangenberger H, Spengler M. [Hydroxyurea-induced pneumonitis]. *Med. Klin. (Munich)*. 2003;98(7):394–397.



**Tableau I A :** Description générale des 15 cas de pneumopathies induites par l'hydroxyurée.

Références	Age (ans) / sexe	Maladie	Durée du traitement avant symptômes (semaines)	Posologie (mg/j)	Corticoïdes	Délai d'amélioration	Réintroduction
Jacobs <i>et al.</i> [9]	69/ M	LMC	4	1500	non	2 jours	oui
Jackson <i>et al.</i> [10]	66/ M	LMC	3	1000	oui	1 jour	oui
Henneman <i>et al.</i> [11]	77/ M	SMP	2	1000	oui	2 jours	non
Kavuru <i>et al.</i> [6]	78/ F	SMP	8	500	oui	4 semaines	non
Gallant <i>et al.</i> [12]	80/ M	TE	6	500	non	2 jours	non
Grace <i>et al.</i> [1]	61/ M	PP	3	500	non	4 jours	oui
Quintas-Cardama <i>et al.</i> [13]	58/ M	TE	4	500	non	3 jours	oui
Blanc <i>et al.</i> [7]	72/ M	PP	4	1000	non	10 jours	oui
Picard <i>et al.</i> [8]	76/ M	PP	2,5	500	non	5 jours	oui
Sandhu <i>et al.</i> [5]	48/ M	LMC	4	500	oui	5 jours	non
Schwonzen <i>et al.</i> [14]	58/ M	PP	10	1500	non	2 jours	oui
Schwonzen <i>et al.</i> [14]	62/ M	MF	4	-	non	2 jours	oui
Wong <i>et al.</i> [5]	63/ M	MF	48	750	non	6 semaines	non
Ng <i>et al.</i> [3]	80/ F	PP	24	750	non	6 mois	non
Loo <i>et al.</i> [2]	62/ F	PP	> 12 ans	500	non	6 mois	non
Girard <i>et al.</i>	79/ F	PP	3	1000	Non	2 jours	oui

F : féminin; LMC : leucémie myéloïde chronique; M : masculin; MF : myélofibrose; PP : polyglobulie primitive; SMP : splénomégalie myéloïde; TE : thrombocytémie essentielle.

**Tableau I B :** Descriptions cliniques et radiologiques des 15 cas de pneumopathies induites par l'hydroxyurée.

Références	Clinique	Aspect radiologique (RT ou TDM)
Jacobs <i>et al.</i> [9]	Fièvre, toux, asthénie	Modifications radiologiques bilatérales (RT)
Jackson <i>et al.</i> [10]	Fièvre, dyspnée, asthénie	Condensations alvéolaires, épanchement pleural minime droit (RT)
Henneman <i>et al.</i> [11]	Fièvre, dyspnée, asthénie	Opacités réticulonodulaires bilatérales (RT)
Kavuru <i>et al.</i> [6]	Fièvre, dyspnée, toux	Infiltrats pulmonaires diffus, cavités du lobe supérieur gauche, épanchement pleural bilatéral minime (TDM)
Gallant <i>et al.</i> [12]	Fièvre, dyspnée	Opacités infiltratives et émoussement des culs de sac pleuraux (RT)
Grace <i>et al.</i> [1]	Fièvre, dyspnée, toux, diarrhées, vomissements	Normale (RT)
Quintas-Cardama <i>et al.</i> [13]	Fièvre, dyspnée, douleur thoracique	Syndrome interstitiel bilatéral (RT)
Blanc <i>et al.</i> [7]	Fièvre, malaise	Opacités nodulo-infiltratives, réaction pleurale (RT)
Picard <i>et al.</i> [8]	Fièvre, dyspnée	Syndrome interstitiel bilatéral (RT)
Sandhu <i>et al.</i> [5]	Fièvre, dyspnée, asthénie	Syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux lobes supérieurs, émoussement des culs de sac pleuraux (RT)
Schwonzen <i>et al.</i> [14]	Fièvre, éruption cutanée	Opacités réticulaires bilatérales (RT)
Schwonzen <i>et al.</i> [14]	Fièvre, dyspnée, douleur thoracique, amaigrissement	Opacités interstitielles et épanchement pleural minime bilatéral (RT)
Wong <i>et al.</i> [4]	Dyspnée, toux	Verre dépoli, opacités réticulonodulaires bilatérales (TDM)
Ng <i>et al.</i> [3]	Dyspnée, sifflements	Rayon de miel aux bases (TDM)
Loo <i>et al.</i> [2]	Dyspnée, toux	Verre dépoli, aspect en mosaïque bilatéral et nodules des lobes supérieurs (TDM)
Girard <i>et al.</i>	Fièvre, toux, nausées, confusion	Verre dépoli diffus, épanchement pleural droit minime (TDM)

RT : radiographie de thorax ; TDM : tomodensitométrie

**Figure 1 :** Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse retrouvant du verre dépoli diffus et un épanchement pleural droit minime.

